

⑨ 日本国特許庁 (JP) ⑪ 特許出願公開
⑫ 公開特許公報 (A) 昭59—152327

⑩ Int. Cl.³
A 61 K 31/68

識別記号 ADE 庁内整理番号
7169—4C

⑪ 公開 昭和59年(1984)8月31日
発明の数 1
審査請求 未請求

(全 5 頁)

⑤ 安定なビタミン製剤

② 特 願 昭58—25232

② 出 願 昭58(1983)2月16日

⑦ 発明者 石川真一

徳島市川内町加賀須野463番地
の10

⑦ 発明者 佐々木恭子

徳島市佐古8番町1番10—3号

⑦ 発明者 門脇奉則

鳴門市撫養町木津1119—1

⑦ 発明者 明石進

鳴門市大津町矢倉字西の越2—
38

⑦ 出願人 大塚製薬株式会社

東京都千代田区神田司町2丁目
9番地

⑦ 代理人 弁理士 三枝英二 外2名

明細書

発明の名称 安定なビタミン製剤

特許請求の範囲

① テキストラン、ヒドロキシエチルスター、ゼラチン及び還元糖からなる群から選ばれた少くとも1種をビタミンに添加してなることを特徴とする安定なビタミン製剤。

発明の詳細な説明

本発明は安定なビタミン製剤に関する。

近年、医療の分野においての著しい輸液療法の進歩に伴い、安全に中心静脈にカテーテルを留置する高カロリー輸液法の技術が確立され、何らかの理由で殆んど経口摂取が困難又は不可能な状態にある患者に対しての栄養管理が容易になりつつある。そしてそのために入間に必要なビタミンを含有するビタミン製剤の存在が必要不可欠になつてきた。従来、ビタミンは、それ自身不安定なものが多く、しかもこれらビタミンを数種類混合し

た場合にこれら相互間で反応するものもあり、長期に亘つて保存するのが極めて困難であるという欠点を有している。そのためビタミン製剤の安定化は、製剤技術上重要な課題となつている。

本発明者らは、斯かる現状に鑑みビタミン製剤を安定化すべく鋭意研究を重ねた結果、テキストラン、ヒドロキシエチルスター、ゼラチン及び還元糖からなる群から選ばれた少くとも1種をビタミンに添加することによつて、極めて効果的にその安定化を計りうることを見い出し、ここに本発明を完成するに至つた。

則ち本発明は、テキストラン、ヒドロキシエチルスター、ゼラチン及び還元糖からなる群から選ばれた少くとも1種をビタミンに添加してなることを特徴とする安定なビタミン製剤に係る。

本発明のビタミン製剤は、長期に亘る保存にも極めて安定であり、ビタミン製剤としての価値は高い。

本発明においてビタミンとしては特に限定がなく従来公知のものを広く使用できる。ビタミンの具体例を示せば、例えばビタミンA、B₁、B₂、B₃、B₅、B₆、B₉、B₁₂、C、D、E、H及びKであるヒト必須ビタミンを挙げることができる。本発明のビタミン製剤に含有されるべきこれらビタミンの量としては、特に制限されず広い範囲内から適宜選択することができる。例えば上記ヒト必須ビタミンの場合には、該ビタミンのヒトに対する1日当りの必要量が、医薬ジャーナル第17巻第5号第733～738頁(1981)、ビタミン第56巻第1号第35～45頁(1982)等の文献に推奨値として記載されており、斯かる1日当りの必要量が摂取されるように各種ビタミンをビタミン製剤中に含有せしめておくのがよい。より具体的には、ビタミンAは2000～10000IU、ビタミンB₁は1～50mg、ビタミンB₂は2～30mg、ビタミンB₃は25～200mg、ビタミンDでヒドロキシエチル化したのち部分加水分解したものであり、いずれの平均分子量のものでも使用可能であるが、そのうちでも好ましいものとしては例えば平均分子量約20万又は約40万のものであつて、それぞれヒドロキシエチル基を19.43～21.08、22.15～24.75%程度含有しているものが挙げられる。ゼラチンは、例えば日本薬局方第10改正刀～499頁に記載されている方法で製造されるものである限り従来公知のものを広く使用でき、例えば等電点がpH7.0～9.0であるもの、pH4.5～5.0であるもの等を挙げることができると、等電点がpH4.5～5.0であるものを使用するのが望ましい。また還元糖としては従来公知のものを広く使用でき、具体的にはグルコース、乳糖、マルトース、果糖、ガラクトース、マンノース、キシロース、リポース、アラビノース、麦芽糖等を例示できる。これらのうちでグルコース、乳糖及びマルトースが特に好んで

ビタミンB₅は10～200mg、ビタミンB₆は3～100mg、ビタミンB₉は0.1～20mg、ビタミンB₁₂は1～1500μg、ビタミンCは50～2000mg、ビタミンDは200～50000IU、ビタミンEは5～300IU、ビタミンHは0.03～2mg、ビタミンKは1～15mgをそれぞれ本発明のビタミン製剤に含有させておくのが望ましい。

本発明においては、デキストラン、ヒドロキシエチルスター、ゼラチン及び還元糖からなる群から選ばれた少くとも1種(以下これを「安定化剤」という)をビタミンに添加する。デキストランとしては、いずれの平均分子量のものでも使用可能であるが、例えば2万、4万、6万、7万、10万等の2万～10万の平均分子量のものが挙げられる。その中でも好ましいものは、平均分子量約4万のデキストラン-40及び平均分子量約7万のデキストラン-70が挙げられる。ヒドロキシエチルスターは、デンプンをエチレンオキサイ

ある。

本発明のビタミン製剤に配合すべき安定化剤の量としては、特に制限がなく広い範囲内から適宜選択することができる。安定化剤の配合量が少な過ぎると、本発明の所期の効果が発揮され難くなる傾向となる。しかし安定化剤の配合量を多くしても上記ビタミン製剤の安定化効果はそれ程向上しないので、薬効を奏しない範囲内で配合量を決定するのがよい。本発明では通常ビタミン製剤中に含有される総ビタミンに対して通常10～1300重量%、好ましくは10～350重量%程度安定化剤を配合するのがよい。

本発明のビタミン製剤の形態としては特に限定がなく、例えば凍結乾燥品及び水溶剤のいずれでもよい。本発明では凍結乾燥品の形態が特に好ましい。

本発明のビタミン製剤の製造に當つては、従来公知の方法をいずれも採用でき、例えば上記ビタ

特開昭59-152327(3)

ミンと安定化剤とを水に溶解することにより水溶剤が製造され、またこの水溶剤を常法に従い凍結乾燥することによつて凍結乾燥品が製造される。

また本発明のビタミン製剤の使用に際しては、例えば水溶剤の場合にはそのまま、また凍結乾燥品の場合には水を加えて水溶剤の形態に復元して使用することができる。

次に本発明の方法をさらに具体的に説明するため、以下に実施例及び試験例を示す。尚実施例中のビタミン及び安定化剤の%は、水溶液に対する%である。

実施例 1

水酸化ナトリウムでpH 5.7～6.0に調製した、塩酸チアミン(ビタミンB₁)0.12%、リン酸リボフラビンナトリウム(ビタミンB₂)0.144%、塩酸ピリドキシン(ビタミンB₆)0.16%、ニコチン酸アミド(ビタミンB₃)1.6%、シアノコバラミン(ビタミンB₁₂)0.0002、葉酸(ビタ

実施例 5

安定化剤としてデキストラン-70 8%を加える他は、実施例1と同様に処理してビタミン製剤-5を得る。

実施例 6

安定化剤としてデキストラン-70 12%を加える他は、実施例1と同様に処理してビタミン製剤-6を得る。

実施例 7

安定化剤としてマルトース6%を加える他は、実施例1と同様に処理してビタミン製剤-7を得る。

実施例 8

安定化剤としてマルトース8%を加える他は、実施例1と同様に処理してビタミン製剤-8を得る。

実施例 9

安定化剤としてマルトース12%を加える他は、

ミンB₉)0.016%、パンテノール(ビタミンB₅)0.6%、アスコルビン酸(ビタミンC)4%、ビオチン(ビタミンH)0.0024%及びデキストラン-40 6%を含む水溶液を適當な(例えば10ml)バイアル瓶に充填し、凍結乾燥後窒素ガス置換し封栓して、ビタミン製剤-1を得る。

実施例 2

安定化剤としてデキストラン-40 8%を加える他は、実施例1と同様に処理してビタミン製剤-2を得る。

実施例 3

安定化剤としてデキストラン-40 12%を加える他は、実施例1と同様に処理してビタミン製剤-3を得る。

実施例 4

安定化剤としてデキストラン-70 6%を加える他は、実施例1と同様に処理してビタミン製剤-4を得る。

実施例1と同様に処理してビタミン製剤-9を得る。

実施例 10

安定化剤としてヒドロキシエチルスター-チ6%を加える他は、実施例1と同様に処理してビタミン製剤-10を得る。

実施例 11

安定化剤としてヒドロキシエチルスター-チ8%を加える他は、実施例1と同様に処理してビタミン製剤-11を得る。

実施例 12

安定化剤としてヒドロキシエチルスター-チ12%を加える他は、実施例1と同様に処理してビタミン製剤-12を得る。

実施例 13

安定化剤としてセラチン2%を加える他は、実施例1と同様に処理してビタミン製剤を得る。

実施例 14

実施例 2 0

安定化剤として乳糖 1.2%を加える他は、実施例 1 と同様に処理してビタミン製剤を得る。

実施例 2 1

安定化剤としてグルコース 6%を加える他は、実施例 1 と同様に処理してビタミン製剤 - 1 5を得る。

実施例 2 2

安定化剤としてグルコース 8%を加える他は、実施例 1 と同様にしてビタミン製剤 - 1 6を得る。

実施例 2 3

安定化剤としてグルコース 1.2%を加える他は、実施例 1 と同様に処理してビタミン製剤を得る。

実施例 2 4

安定化剤として乳糖 6%を加える他は、実施例 1 と同様に処理してビタミン製剤 - 1 8を得る。

実施例 2 5

安定化剤として乳糖 8%を加える他は、実施例 1 と同様に処理してビタミン製剤 - 1 9を得る。

てビタミン製剤 - 2 3を得る。

実施例 2 6

ビタミン B_1 0.3%、ビタミン B_2 ナトリウム 0.36%、ビタミン B_6 0.4%、ビタミン B_3 4%、ビタミン B_{12} 0.0005%、ビタミン B_9 0.04%及びデキストラン-4 0 1.5%を含む水溶液を適当なバイアル瓶に充填し、実施例 1 と同様に封栓してビタミン製剤 - 2 4を得る。

実施例 2 7

ビタミン B_1 0.15%、ビタミン B_2 0.18%、ビタミン B_6 0.2%、ビタミン B_3 2%、ビタミン B_{12} 0.00025%、ビタミン C 5%及びデキストラン-4 0 6%を含み、水酸化ナトリウムにて pH 5.8とした水溶液を適当なバイアル瓶に充填し、凍結乾燥後実施例 1 と同様に封栓してビタミン製剤 - 2 5を得る。

実施例 2 8

ビタミン B_1 0.15%、ビタミン B_2 0.18%、ビ

タミン B_6 0.2%、ビタミン B_3 2%、ビタミン B_{12} 0.00025%、ビタミン B_5 0.75%、ビタミン C 5%、デキストラン-4 0 6%を含み、水酸化ナトリウムにて pH 5.8とした水溶液を適当なバイアル瓶に充填し、凍結乾燥後実施例 1 と同様に封栓してビタミン製剤 - 2 6を得る。

実施例 2 9

ビタミン B_1 0.15%、ビタミン B_2 0.18%、ビタミン B_6 0.2%、ビタミン B_3 2%、ビタミン B_{12} 0.00025%、ビタミン H 0.003%、ビタミン B_9 0.02%、ビタミン C 5%、ビタミン B_5 0.75%、ビタミン A 3300 IU、ビタミン D 400 IU、ビタミン E 0.55%、ビタミン K₁ 0.11%及びデキストラン-4 0 6%を含み、水酸化ナトリウムにて pH 5.8として水溶液を適当なバイアル瓶に充填し、凍結乾燥後実施例 1 と同様に封栓してビタミン製剤 - 2 7を得る。

上記で得られるビタミン製剤につき、日本薬学

公衛試験法・注解第195~229頁

(1980年)に記載されている方法に従つて、安定化試験を行なつた。結果を下記第1表に示す。

第1表における数値は、ビタミン製剤中の各ビタミンの残存率(%)である。第1表より、安定化剤の添加により安定効果が発揮されていることが明らかである。

ビタミン製剤		5	6	7	8	9	
保存温度及び期間 配合	ビタミン	50°C	50°C	50°C	50°C	50°C	
		6週間後	9週間後	6週間後	9週間後	6週間後	
塩酸チアミン (ビタミンB ₁)	97.8	95.4	103.1	107.5	103.1	98.5	102.3
リゾルボラビ (ビタミンB ₂)	99.8	103.2	102.6	101.7	87.2	83.5	93.1
塩酸ピリドキシン (ビタミンB ₆)	98.7	99.2	99.5	102.3	96.8	95.3	95.1
葉酸 (ビタミンB ₉)	95.6	91.3	98.2	99.0	96.4	94.3	91.7
シアノコバラミン (ビタミンB ₁₂)	97.5	95.4	100.3	104.1	81.0	78.3	83.6
アスコルビン酸 (ビタミンC)	103.2	102.1	101.8	99.8	98.7	98.5	98.0
ビオチン (ビタミンH)	107.8	93.2	102.7	99.0	97.2	95.8	93.4
ビタミン製剤		11	14	15	19		
保存温度及び 期間 配合ビタミン	ビタミン	50°C	50°C	50°C	50°C		
		6週間後	9週間後	6週間後	9週間後		
塩酸チアミン (ビタミンB ₁)	98.5	99.3	95.2	87.3	97.8	93.2	96.7
リゾルボラビンナトリウ ム (ビタミンB ₂)	102.5	104.8	103.8	102.1	98.5	100.8	82.3
塩酸ピリドキシン (ビタミンB ₆)	100.1	97.5	96.6	98.5	95.3	92.7	97.5
葉酸 (ビタミンB ₉)	106.5	98.2	94.6	90.3	92.5	90.0	98.2
シアノコバラミン (ビタミンB ₁₂)	95.6	90.8	90.1	87.5	93.2	86.2	98.4
アスコルビン酸 (ビタミンC)	107.2	102.3	96.4	93.2	92.9	94.1	87.5
ビオチン (ビタミンH)	92.5	96.3	98.3	92.5	94.6	103.4	99.0
ビタミン製剤		1	2	3	4		
保存温度及び 期間 配合ビタミン	ビタミン	50°C	50°C	50°C	50°C		
		6週間後	9週間後	6週間後	9週間後		
塩酸チアミン (ビタミンB ₁)	30.0	18.5	102.1	97.0	103.7	101.4	103.8
リゾルボラビ ム (ビタミンB ₂)	89.1	73.8	98.0	97.5	101.2	97.8	102.7
塩酸ピリドキシン (ビタミンB ₆)	44.7	28.3	102.1	98.2	100.8	98.4	101.8
葉酸 (ビタミンB ₉)	49.8	29.6	98.1	95.4	100.4	99.9	102.3
シアノコバラミン (ビタミンB ₁₂)	0.0	0.0	91.2	90.7	94.3	94.9	99.8
アスコルビン酸 (ビタミンC)	97.2	85.0	100.2	101.0	100.1	98.9	101.9
ビオチン (ビタミンH)	32.5	22.5	97.8	100.3	103.4	100.0	98.7